

UNIVERSITÉ DE PARIS V

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1971

THÈSE

Nº

93

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

HERMANN Daniel

Né le 5 Juillet 1946 à LYON

Ancien Externe des Hôpitaux

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

Thyroidite d'Hashimoto
associée à une hépatite non spécifique.
à propos de deux cas survenus chez
deux membres d'une même fratrie.

Président: Monsieur J.FREZAL, Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS V

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1971

THÈSE

Nº

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

HERMANN Daniel

Né le 5 Juillet 1946 à LYON

Ancien Externe des Hôpitaux

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

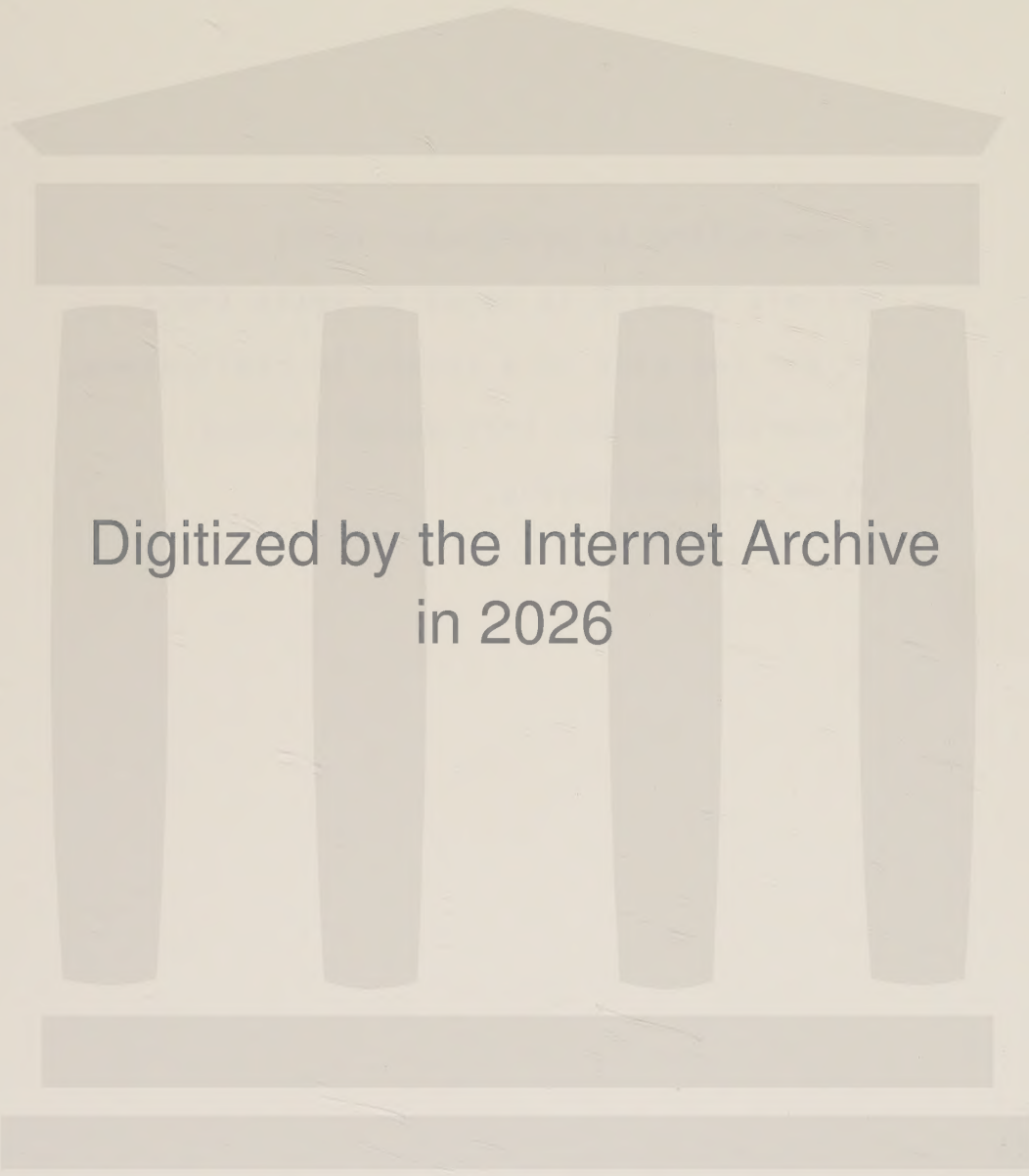
Thyroidite d'Hashimoto
associée à une hépatite non spécifique :
à propos de deux cas survenus chez
deux membres d'une même fratrie.

Président : Monsieur J. FREZAL, Professeur



J'exprime toute ma gratitude
à Monsieur le Professeur FREZAL
Président de l'Université Paris V
qui a accepté la présidence de cette thèse

A mon maître le professeur KLOTZ
qui m'a inspiré le sujet de cette thèse,
et par son aide en a permis la réalisation,
j'exprime ici mon très grand respect
et ma reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554017_0015

A Monsieur le Professeur DARNIS

qui a bien voulu me prodiguer ses conseils bienveillants
tout au long de la réalisation de ce travail ;
qu'il accepte mes plus sincères remerciements.

A Messieurs les membres du jury,
qui auront à examiner et à juger cette thèse,
j'exprime ma plus grande considération.

P L A N

=====

INTRODUCTION

1ère OBSERVATION

2ème OBSERVATION

DISCUSSIONS DES DEUX DIAGNOSTICS

MALADIES ASSOCIEES A LA THYROIDITE D'HASHIMOTO

ROLE DE L'HEREDITE

CONCLUSION

INTRODUCTION-HISTORIQUE DE LA MALADIE D'HASHIMOTO

C'est en 1912 qu'Hashimoto individualisa la thyroïdite qui porte son nom. Il décrivit à l'époque quatre cas particuliers de goitre, survenus chez des femmes entre 40 et 60 ans. Hashimoto insistait à l'époque sur deux caractères histologiques :

- l'infiltration lymphoïde (qui a donné le nom de goitre lymphomateux)
- la fibrose diffuse et progressivement extensive

En 1953 furent mises en évidence l'hypergammaglobulinémie constante, l'accélération de la vitesse de sédimentation et la positivité des tests de flocculation.

En 1956, Witebski et Rose mirent en évidence le rôle probable de l'autoimmunisation.

En injectant à un lapin des extraits thyroïdiens provenant de l'animal lui-même ou d'un autre lapin, en y ajoutant de l'adjuvant de Freund, ils obtinrent d'abord des anticorss antithyroïdiens circulants dans le sérum de l'animal, puis, en 6 à 8 semaines, des réactions de sensibilité retardée à l'égard de la thyroglobuline enfin en 6 à 10 semaines, des lésions histologiques de la glande thyroïde semblables à celles observées dans la thyroïdite d'Hashimoto.

En 1961, Pulveraft et Irvine démontrèrent la présence dans le sérum des malades d'un autre anticorps qui détruit les cellules thyroïdiennes en culture. Cet anticorps fixe le complément.

En fait, il y a trois types d'auto-anticorps circulants

- antithyroglobuline ;
- anti-microsomes des cellules glandulaires thyroïdiennes ;
- vis-à-vis d'une deuxième globuline, non encore identifiée, de la colloïde thyroïdienne.

Mais actuellement, malgré la présence d'auto-anticorps circulants dans au moins 90% des thyroïdites d'Hashimoto, le rôle de l'hypersensibilité tissulaire semble nettement prédominant.

Les anticorps circulants sont en effet retrouvés dans d'autres maladies thyroïdiennes et même chez des sujets bien portants.

Pour mettre en évidence cette hypersensibilité retardée dont la présence est plus pathognomonique de la maladie, Söborg et Halberg ont étudié la migration des leucocytes en présence d'antigène provenant de thyroïdites d'Hashimoto et de témoins.

Cette expérience a bien mis en évidence, par une différence de migration des leucocytes, la réalité de l'hypersensibilité cellulaire ; cependant on ne peut pas la reproduire facilement, et son interprétation est complexe. On ne dispose donc pas à l'heure actuelle de méthode suffisamment sûre pour mettre en évidence et analyser l'hypersensibilité retardée.

La thyroïdite d'Hashimoto fut longtemps considérée comme une maladie extrêmement rare, mais, depuis qu'on la recherche de façon plus systématique, sa fréquence s'accroît. Dans 90% des cas, ce sont des femmes qu'elle atteint, avec un maximum entre 40 et 50 ans. Mais on découvre des cas de plus en plus nombreux chez l'enfant, avec un autre pic de fréquence à l'âge de 11 ans.

En général, le goitre s'installe progressivement en deux à trois ans ; plus rarement, le début est subaigu avec une hyperthermie et des signes de compression de la base du cou. Il s'agit d'un goitre diffus bilatéral, dont la surface est lobulée sans adhérence, et de consistance ferme.

Au début, il est habituellement euthyroïdien ou modérément hypersécrétant ; il existe plus rarement une hyperthyroïdie franche.

L'évolution se fait dans à peu près 50% des cas vers l'hypothyroïdie après cette courte phase thyrotoxique.

Sur le plan biologique, les explorations isotopiques sont au début assez peu perturbées.

Le P.B.I. est en général normal, mais le B.E.I. est souvent assez faible, ce qui montre la présence dans le sang de polypeptides iodés anormaux.

Au stade d'hypothyroïdie, par contre, l'exploration isotopique met clairement en évidence l'insuffisance du fonctionnement glandulaire.

L'histologie, outre l'infiltration lymphoplasmocytaire et la sclérose diffuse, décrites par Hashimoto et que l'on retrouve dans d'autres affections est plus caractéristique par la dégénérescence particulière des cellules basales des acinis glandulaires. Celles-ci deviennent volumineuses, oxyphiles, avec des noyaux hypertrophiés, parfois monstrueux. A la fin de l'évolution, il n'y a plus de tissus glandulaires, il a été entièrement détruit et remplacé par la fibrose.

Ces dix dernières années, de nombreux cas de thyroïdites familiales ont attiré l'attention sur un facteur génétique probable.

Surtout, l'association de l'affection thyroïdienne à d'autres maladies avec autoimmunisation fait penser qu'il peut y avoir à l'origine du processus un désordre de l'ensemble du système immuno-compétent, et pas seulement une autoimmunisation antithyroïdienne.

C'est sur ce dernier aspect de la thyroïdite d'Hashimoto que nous voudrions attirer l'attention, à propos de deux observations qui nous ont semblé dignes d'être retenues. Il s'agit de deux malades d'une même fratrie, porteurs d'une thyroïdite d'Hashimoto associée à une hépatopathie non spécifique évoluant sur un mode chronique.

1ère OBSERVATION

Melle Mar... était âgée de 42 ans, célibataire, conseillère d'orientation professionnelle et scolaire, lorsqu'elle fût hospitalisée, en février 1962, pour une thyroïdite associée à une hépatite non spécifique.

En novembre 1961 avait débuté un ictère, après une phase prodromique faite d'asthénie, d'anorexie et d'arthralgies diffuses. Le syndrome préictérique comme les épreuves biologiques, faites en décembre 1961 (cf tableau), plaident en faveur de l'étiologie virale. Cet ictère s'est prolongé de manière inhabituelle, tout en restant modéré tout au long de l'évolution.

L'atteinte thyroïdienne semble avoir commencé plus tôt, en octobre 1961. La malade a ressenti à l'époque :

- une dyspnée s'accroissant à l'effort, accompagnée d'une sensation d'étouffement ;
- une toux ;
- une dysphonie : elle a eu quelque temps la voix éteinte ;
- une minime dysphagie.

Ces signes s'accompagnaient d'une infection des voies aériennes supérieures, d'algies cervicales et de céphalées. La malade se sentait fiévreuse, mais l'on ne sait pas objectivement qu'elle était sa température.

Cet épisode subaigu semble avoir duré 1 mois, après quoi sont apparus :

- une frilosité
- un amaigrissement
- une soif intense
- des accès de sueurs fréquents.

Ces signes non univoques n'étaient pas encore évocateurs d'une hypothyroïdie ; mais en janvier 1962 l'examen clinique mettait en évidence une hypertrophie des deux lobes de la thyroïde, ferme, mais sans dureté ligneuse, régulière et homogène. Le tour du cou était alors de 36 centimètres.

L'épreuve à l'iode radioactif pratiquée alors révélait :

- à la 6ème heure, une fixation de 27% de la dose administrée ;
- à la 48ème heure, une fixation de 37% de la dose administrée.

Le rapport de la radioactivité plasmatique à la radioactivité des hématies était :

$$H/P = 0,5$$

La répartition de l'activité après fractionnement sur résine était :

- iodures : 18%
- iode organique : 82%

Ces résultats n'étaient absolument pas démonstratifs d'une hypothyroïdie.

Deux diagnostics étaient évoqués :

1° - une thyroïdite subaiguë, de type de Quervain, en faveur de laquelle plaidaient l'histoire clinique et les résultats disparates de la fixation thyroïdienne. Mais l'absence d'élévation du métabolisme basal et l'absence de petits signes de thyrotoxicose, faisaient mettre en doute ce diagnostic.

2° - une thyroïdite risquant d'évoluer vers la thyroïdite chronique du type Hashimoto.

Ce 2ème diagnostic fut confirmé par la présence d'anticorps antithyroïdiens dans le sérum de la malade. En février 1962, la réaction d'héماغlutination passive était positive au 1/5000, tandis que les réactions de précipitation interfaciale et de précipitation en gélose étaient négatives. La dissociation des réactions immunologiques n'est pas étonnante, et la positivité d'une seule réaction quant elle est aussi franche, suffit à affirmer l'autoimmunisation.

Dès le début de l'hospitalisation, devant les petits signes de compression de la base du cou et le syndrome inflammatoire, un traitement avait été entrepris :

- delta-cortisone : 10 mg par jour ;
- thyroxine : VIII gouttes par jour.

Après dix jours de ce traitement, le goitre avait nettement régressé. Le tour du cou était passé de 36 à 35 cm, et la biopsie n'était plus facilement réalisable. Elle aurait nécessité une intervention chirurgicale. La malade est sortie quelques jours plus tard.

Le traitement par la thyroxine et la deltacortisone a été poursuivi.

Le pronostic semblait favorable, cependant certaines épreuves biologiques hépatiques restaient anormales à plusieurs reprises au cours de l'année 1962 (Cf. tableau)

Après 5 mois, le traitement est arrêté. Mais au bout de quelques mois sans corticothérapie, la malade s'est sentie très fatiguée, l'ictère était réapparu et les examens biologiques hépatiques toujours perturbés. Il a fallu reprendre le traitement par la deltacortisone et 5 à 10 cg d'extrait thyroïdien, car depuis l'arrêt de la thyroxine elle était très nettement hypothyroïdienne.

La biopsie hépatique mettait alors en évidence une nette sclérose périportale.

Par la suite, la malade poursuivait chez elle son traitement, et fut surveillée régulièrement.

En 1963, le temps de demi-relaxation du réflexe achilléen était de 480 ms, alors même qu'elle prenait de

l'extrait thyroïdien, Quelques mois plus tard, il était encore de 360 ms. En 1965, on refit une exploration isotopique thyroïdienne :

- à la scintigraphie, le corps thyroïde était totalement invisible
- la fixation était de 1% de la dose par litre à la 6ème heure, l'activité plasmatique de 0,95 ;
- le fractionnement sur résine :
 - FI = 94 %
 - F2 = 0 %
 - F3 = 5 %

La réaction d'héماغلутination passive, refaite en 1965, était à nouveau positive au 1/5000.

Trois ans plus tard, en 1968, il a été possible de suspendre la corticothérapie ; mais il a fallu poursuivre l'extrait thyroïdien, sans lequel les signes d'hypothyroïdie réapparaissaient.

En 1970, Melle Mar... continue de prendre des extraits thyroïdiens, sans autre traitement, elle n'a plus eu de rechute de son ictère. Cependant, la fonction hépatique reste perturbée, comme le montrent les examens biologiques.

La recherche d'anticorps antithyroglobuline est à nouveau positive au 1/2500.

	7-12-61	6-1-62	26-1-62	3-62	4-62
NFS					
Hématies	4 010 000				
Hémoglobine	81%	14,4 g			
Valeur globulaire	1,00				
Leucocytes	4 600				
Polynucléaires neutrophiles	62 %				
Eosinophiles	2 %				
Lymphocytes	31 %				
Monocytes	5 %				
VS					
1ère heure	21 mm	16 mm	23 mm	11 mm	
2ème heure	25 mm	47 mm	53 mm	26 mm	
Protides totaux		85,6 g/l		augmentées	
Gamma globulines				augmentées	
Kunkel zinc	122 U.V.	105 U.V.	13,5 U.V.	11 U.V.	11,6 U.V.
Thymol	39	58		40,5	40
Hanger	++				
Urée	0,40				
Bilirubine	14 mg	11 mg	5 mg	4 mg	
Calcium	90 mg				
Urobiline		Néant			

TABEAU DES EXAMENS DE LABORATOIRE DE Mlle MAR ... (suite)

VS 1ère heure	11 - 62	10 - 65	6 - 66	1967
Protides totaux		14 mm		5 mm
Kunkel zinc	91	80 g/l		
Thymol	37			
Hanger	++			
Gros	1,7			
Bilirubine	20 mg			
Cholestérol		3,06 g/l	2,30 g/l	3,14 g/l
Bêta-lipoprotéines		10,5 g/l	9,8 g/l	10,5 g/l

2ème OBSERVATION

Monsieur Mar... est de 14 ans plus jeune que sa soeur. Il est ingénieur.

En juin 1965, il a eu une hépatite d'origine indéterminée, qui se manifeste par un subictère isolé. Le dosage de la bilirubine fait à l'époque est de 34 mg ; le test au thymol, normal.

L'ictère a régressé rapidement.

Un an après, en juin 1966, il a ressenti une gêne très modérée au niveau du cou, puisqu'il a trouvé que son col de chemise le serrait ; c'était tout et il ne s'en est pas inquiété.

En juin 1969, il a commencé à se sentir extrêmement fatigué, et celà persiste au retour de vacances ; puis sont apparus des signes d'hypothyroïdie franche :

- sècheresse de la peau
- frilosité
- constipation
- dépilation

Il est hospitalisé en décembre 1969, et l'examen clinique confirme l'hypothyroïdie :

- Infiltration de la paupière inférieure
- hypothermie
- bradycardie à 60/mn
- parole lente

Les épreuves biologiques étaient perturbées dans le même sens :

- un réflexogramme à 360 ms
- le cholestérol à 3,90 g/l
- les lipides totaux à 10,10 g/l

L'exploration isotopique de la fonction thyroïdienne venait elle aussi confirmer le diagnostic.

Fixation de 27% à la 24ème heure

L'activité plasmatique est à 0,59 à la 24ème heure.

Le rapport de la radioactivité des hématies à la radioactivité plasmatique $\frac{H}{P}$ à 0,48

Le fractionnement sur résine donne :

F1 = 77 %

F2 = 9,5 %

F3 = 13,5 %

L'iode sérique est à 3 mmg pour cent ml

L'iode organique est à 2,8 mmg pour cent ml

La cartographie de la glande est homogène.

Le taux de fixation in vitro de la triiodothyronine marquée est de 0,73 (index résine).

Tous ces résultats sont nettement en faveur d'une hypothyroïdie. L'épreuve à l'iode 131 a été refaite après administration de TSH pour savoir si la glande était stimulable.

On obtint :

- une fixation de 36% à la 24ème heure ;
- l'activité plasmatique était encore à 0,54 à la 24ème heure ;
- le rapport $\frac{H}{P} = 0,22$

- les fractions:

FI = 38%

F2 = 26 %

F 3 = 36 %

Mis à part la sortie anormale de la fraction 2, cette épreuve de stimulation n'était pas très différente de la première exploration ; elle ne montrait pas d'élévation franche de la fixation ; la thyroïde n'était pratiquement pas stimulable.

Comme l'histoire de la maladie révélait en 1966 une hypertrophie sensible, légèrement douloureuse du corps thyroïde et que la soeur de M. Mar... avait eu quelques années auparavant une thyroïdite d'Hashimoto, on a pensé d'emblée à ce diagnostic.

La réaction d'héماغلutation passive, positive au 1/2500, montrait effectivement une autoimmunisation antithyroglobuline.

Du fait de l'hépatite survenue en 1965 et de la ressemblance avec la maladie de Melle Mar..., des épreuves biologiques ont été refaites, pour explorer les fonctions hépatiques de M. Mar...

- les transaminases GO étaient à 25 ;
- " " GP étaient à 12 ;
- le fer sérique à 145 mg ;
- le thymol test à 105 ;
- le hanger ++++ ;
- la bilirubine à 18 mg pour cent ml ;
- la phosphatase alcaline à 2,55 UB ;
- la pente d'élimination de la BSP légèrement abaissée à 0,103.

Il n'y avait donc pas de cytolysé mais une légère insuffisance hépato-cellulaire hépatique, et surtout une forte perturbation des tests de floculation.

La biopsie faite en décembre 1969 a ramené de longs fragments de tissus hépatiques, présentant une architecture lobulaire normale.

Les espaces portes sont parfois normaux ; le plus souvent, ils présentent une discrète sclérose paraportale en minces tractus, sclérose peut cellulaire, ne semblant pas contenir de néocanaux biliaires, et avec un très petit nombre de cellules rondes ; seul un espace porte est le siège d'une

infiltration un peu plus accusée, constituée de lymphocytes et d'histiocytes, sans groupements nodulaires.

Dans les lobules, les hépatocytes sont disposés en minces travées régulières. Ils apparaissent de taille égale, sans anisocytose ; par contre, il existe une anisocaryose assez accusée, avec un nombre assez élevé de binucléations ; quelques uns des plus volumineux noyaux sont vacuolaires. Les cytoplasmes apparaissent de densité normale et homogène ; exceptionnellement, ils contiennent une vacuole de stéatose, le plus souvent volumineuse.

La charge glycogénique est bonne et uniformément répartie.

La coloration de Perls fait apparaître une petite quantité de pigment ferrique intracytoplasmique dans les hépatocytes des régions paraportales.

Elle met aussi en évidence une minime surcharge pigmentaire biliaire , constituée de petits grains intracytoplasmiques, dans les hépatocytes des zones centrolobulaires. Enfin, les cellules de Kupffer apparaissent peu nombreuses et d'aspect normal.

Conclusion : Il n'existe ici que des lésions minimales, représentées par une légère sclérose des espaces portes et quelques signes de souffrance hépatocellulaire.

La recherche d'anticorps antinucléaires, par immunofluorescence sur coupe de foie, était positive au 1/100, montrant ainsi que ce malade avait une autoimmunisation anti-foie, aussi bien qu'antithyroïdienne.

En avril 1970, des examens complémentaires ont été refaits :

- le cholestérol était à 3,28g/l, avec un rapport d'estérification à 0,48 ;
- les lipides totaux à 9,60 g/l ;
- les transaminases n'étaient toujours pas augmentées, mais le thymol test était encore à 40 ;
- le hanger positif +++ ;
- le kunkel zinc à 88.

Finalement, M. Mar... semblait être porteur, comme sa soeur d'une thyroïdite d'Hashimoto parvenue au stade d'hypothyroïdie lorsqu'il a été hospitalisé. Simultanément, il présentait une hépatite non spécifique, avec des tests de floculation perturbés de façon durable. La biopsie hépatique ne montrait pas de grosse altération ni architecturale ni cellulaire, mais une légère sclérose périportale, avec quelques infiltrats histio-lymphocytaires ; enfin, la recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence sur coupe de foie était faiblement positive.

DISCUSSION DES DIAGNOSTICS

L'existence d'un syndrome d'hypothyroïdie chez cette femme de 42 ans et chez son frère de 35 ans est cliniquement évidente.

Les examens biologiques et isotopiques, ainsi que la nécessité d'un traitement substitutif prolongé par l'extrait thyroïdien confirme le diagnostic.

Mais cette hypothyroïdie est survenue un mois, pour Mlle Mar ... et pour son frère, plusieurs années après l'apparition des premiers symptômes cliniques :

- compression de la base du cou ;
- pour Melle Mar ... un goitre retrouvé à la palpation s'accompagnant d'un syndrome inflammatoire de la sphère O.R.L.

L'interrogatoire de son frère révélait quant à lui un gonflement de la base du cou.

Ces premiers symptômes cliniques sont déjà en faveur d'une thyroïdite subaigüe. Leur disparition relativement rapide, spontanée ou sous l'effet de la corticothérapie et la survenue de l'hypothyroïdie viennent renforcer cette hypothèse.

Les réactions d'héماغlutination passive, positives au 1/2500 ou au 1/5000, rendent, dans ce contexte, très probable le diagnostic de thyroïdite d'Hashimoto; cependant, si ces

taux sont bien significatifs d'un processus d'autoimmunisation, ils sont plus faibles que ceux habituellement rencontrés au cours de cette maladie.

D'autre part, selon Doniach Roitt et Hudson, 98% des malades porteurs d'une thyroïdite d'Hashimoto non traitée ont des anticorps antithyroïdiens, mais ceux-ci sont aussi retrouvés dans 83% des cas de myxœdème, 67% des thyrotoxicoses, 33% des goitres nodulaires non toxiques, 29% des cancers thyroïdiens, et même chez 6% des gens n'ayant aucune affection thyroïdienne.

Ceci montre bien que la seule présence d'anticorps antithyroïdiens n'est pas suffisante pour établir le diagnostic de thyroïdite d'Hashimoto. Il pourrait s'agir presque aussi bien de myxœdème, puisque on y trouve fréquemment des anticorps antithyroglobuline. Les anticorps antimicrosomaux déviant le complément et les anticorps vis-à-vis d'une 2ème globuline de la colloïde n'ont pas été retrouvés chez nos deux malades.

Les biopsies du corps thyroïde n'ont pas pu être faites chez nos deux malades ;seules, elles auraient permis d'affirmer le diagnostic sans ambiguïté.

Cependant, la concordance des signes cliniques de début, de l'élévation des gammaglobulines, des perturbations des réactions de floculation et en particulier l'élévation de la réaction de Kunkel zinc et de la positivité des réactions immunologiques, est suffisante pour que l'on puisse avancer ce diagnostic.

Au surplus, plusieurs auteurs (Doniac, Roitt et Hudson, ainsi que Goudie et Anderson) estiment que la thyroïdite d'Hashimoto et le myxœdème spontané de l'adulte sont des variantes d'une même entité pathologique comprenant :

- un hypofonctionnement thyroïdien ;
- des tests de floculation perturbés ;
- des aspects histologiques très ressemblants :
 - cellules oxyphiles
 - infiltration lymphoplasmocytaire
 - fibrose
 - absence de tissus thyroïdien sains ;
- des réactions immunologiques positives, surtout dans ces deux affections ;
- la TSH y est inactive.

Le cas de M. Mar ... chez qui, plus particulièrement, la phase subaigüe est passée presque inaperçue, se présente pratiquement à l'heure actuelle comme un myxœdème spontané, du moins en ce qui concerne l'affection thyroïdienne.

Chez nos deux sujets, y est associée une note hépatique.

Outre la notion d'ictère survenu simultanément ou un peu avant les signes d'hypothyroïdie, il existait au moment du contrôle biologique :

- une élévation de la bilirubine, discrète mais tenace ;
- une rétention modérée de la BSP chez M. Mar ... ;
- Surtout, des tests de floculation très perturbés,

Il est classique de trouver, au cours des thyroïdites d'Hashimoto sans atteinte hépatique clinique des tests de floculation perturbés ; mais ceci est surtout valable pour le test de Kunkel zinc ; or ici nous avons aussi des troubles du test au thymol et du Hanger.

Chez Melle Mar..., les troubles d'origine hépatique ont assez bien régressé sous l'effet de la corticothérapie ; et lorsqu'au bout de cinq mois de ce traitement on a tenté de l'interrompre, l'ictère est réapparu.

Les biopsies hépatiques ont montré, chez M. Mar..., une sclérose peu importante des espaces portes et quelques signes de souffrance hépatocellulaire ; mais chez la soeur, après cinq mois de corticothérapie, l'évolution vers la sclérose était beaucoup plus nette.

Enfin la présence chez M. Mar... d'anticorps antifoie vient s'ajouter au faisceau d'arguments cliniques, biologiques, histologiques qui permet d'affirmer raisonnablement que, associée à la thyroïdite, il y a dans les deux cas une hépatite de type pseudo-viral particulière car assez discrète au début, mais tenace et évoluant vers la sclérose, comme le montrent les biopsies du foie.

MALADIES ASSOCIEES

L'association de la thyroïdite et de l'hépatite chez ces deux malades ne peut pas être due au hasard, les deux cas sont trop semblables. On peut d'autre part éliminer un phénomène contagieux, le frère et la soeur n'habitaient pas ensemble, et c'est à quatre ans d'intervalle que sont survenus les premiers signes cliniques chez l'un et l'autre.

La littérature recèle de nombreux cas de maladies associées à la thyroïdite d'Hashimoto :

La plus fréquemment citée est l'anémie de Biermer ; pour Doniach, Roitt et Taylor, la survenue de cette affection au cours d'une thyroïdite d'Hashimoto est plus fréquente que dans la population générale.

D'autres associations avec des néphropathies, des polyarthrites chroniques évolutives, des lupus, des Paget sont citées. Mais les cas recensés sont trop rares pour qu'on puisse leur attribuer une valeur statistique.

Les affections hépatiques concomitantes de la thyroïdite d'Hashimoto semblent beaucoup plus exceptionnelles ; cependant, quelques cas ont été décrits :

Mac Conkey et Callagan rapportent trois cas de thyroïdite associées à des perturbations biologiques hépatiques, en particulier une élévation de la bilirubine et des phosphatases alcalines. Les aspects histologiques de la thyroïde et du foie étaient comparables :

- une fibrose diffuse
- une infiltration lymphoplasmocytaire.

Luxton et Cook ont décrit aussi un cas de thyroïdite d'Hashimoto présentant une hépato-splénomégalie. La biopsie du foie montrait une cirrhose.

Au cours de ces maladies, associées à la thyroïdite d'Hashimoto, sont fréquemment retrouvés des autoanticorps ; il est de plus en plus communément admis que les phénomènes d'autoimmunité y jouent un rôle encore imprécis. Cela est vrai aussi pour les quelques cas, décrits dans la littérature, d'hépatite chronique associée à une thyroïdite d'Hashimoto ; et dans l'une des observations que nous rapportons, des anticorps antifoie ont été mis en évidence.

L'association de deux maladies avec autoimmunisation a amené plusieurs hypothèses. Selon Doniach et Roïtt, il pourrait s'agir :

- soit d'une légère altération des protéines cellulaires par fixation d'un virus ou d'une toxine, le virus jouant en plus le rôle d'adjuvant de Freund.

Cela ne peut pas cependant tout expliquer, car la plupart des thyroïdites virales n'évolue pas sur un mode chronique, et régressent spontanément. Il faudrait en plus supposer une atteinte virale simultanée de plusieurs organes pour expliquer les associations.

- Soit d'un manque de contact de certaines protéines spécifiques d'organes (en particulier thyroïdiennes), avec les régions de formation des anticorps à leur stade critique

de développement. Là encore, il faudrait supposer que cela concerne les protéines de plusieurs organes pour expliquer les associations.

- Soit enfin de perturbations des processus intéressés à l'immunité elle même, ce qui expliquerait les multiples associations de maladies avec auto-anticorps.

Quelle que soit la bonne hypothèse, elle ne peut expliquer que l'autoimmunisation antithyroïdienne ou vis-à-vis d'autres organes en cas de maladies associées. Or les anticorps antithyroïdiens sont présents dans d'autres affections thyroïdiennes et même chez des gens bien portants.

Il faut supposer l'existence d'un autre facteur ; dans le cas de la thyroïdite d'Hashimoto, ce pourrait être une prédisposition cellulaire. Pour Klotz, Chimènes et Sors, il s'agirait d'un trouble enzymatique capable d'expliquer la défaillance de l'épithélium qui s'hypertrophie, dégénère et se détruit.

Cette prédisposition cellulaire, ou ce trouble enzymatique, est très probablement d'origine génétique ; de très nombreuses observations tendent actuellement à le démontrer.

ROLE DE L'HERIDITE

La thyroïdite touche assez fréquemment plusieurs membres d'une même famille ; les deux cas que nous avons rapportés en sont un exemple. Depuis une dizaine d'années, de nombreuses études ont été faites, pour savoir s'il y a une transmission génétique de la maladie.

Dans le domaine de l'expérimentation animale, une étude sur les poulets a été rapportée par Cole et ses collaborateurs. Les poulets présentent parfois une maladie ayant certaines ressemblances avec le myxœdème, il s'agit d'animaux gras, dont la croissance est ralentie et dont les mouvements sont maladroits. L'examen histologique de leur thyroïde montre une infiltration lymphocytaire de toute la glande et un aspect de dégénérescence assez semblable à celui de la thyroïdite d'Hashimoto. Dans un élevage clos (les poulets se reproduisant entre eux depuis 1935), le nombre de poussins atteints de cette maladie a régulièrement augmenté ; entre les premières générations de cet élevage et les deux dernières, il est passé :

- de moins de 1 à plus de 90% pour les femelles ;
- de 0 à plus de 80% pour les mâles.

Des expériences ont été faites pour mettre en évidence le rôle de l'autoimmunisation dans cette maladie du poulet. Deux lots d'oeufs embryonnés issus d'animaux atteints par cette maladie ont été choisis. Des comprimés d'androgènes ont été placés au contact des premiers embryons ; la substance

androgénique diffusant lentement détruit les organes immuno-compétents. Aucun des 65 poussins de ce groupe ne développa d'hypothyroïdie, alors que dans le groupe témoin 71 des 77 femelles et 44 des 59 mâles acquièrent très tôt les mêmes symptômes que leurs ascendants. Les thyroïdes des poussins obèses étaient en général involutives, tandis que celles des poussins traités étaient de taille normale. De plus, des anticorps antithyroglobuline aviaire, à des titres variant entre 1/40 et 1/5120, ont été retrouvés dans le plasma des dix poussins hypothyroïdiens chez qui ils ont été recherchés.

Certes, ces constatations et cette expérience ne permettent pas d'éliminer une anomalie acquise durant la vie embryonnaire, quelle qu'en soit l'origine. D'autre part, cette maladie du poussin, malgré ses ressemblances avec la thyroïdite d'Hashimoto, ne peut pas purement et simplement lui être assimilée. Cependant, comme dans la thyroïdite d'Hashimoto, semble entrer en jeu une déficience du système immunocompétent ; et l'on peut évoquer raisonnablement, dans le cas de cet élevage, un phénomène de sélection d'une tare héréditaire par croisements successifs d'animaux porteurs de l'anomalie génétique.

Les observations sur l'homme viennent à l'appui de cette hypothèse.

Fellinger et ses collaborateurs ont décrit des anomalies chromosomiques chez dix malades atteints de ~~la~~ thyroïdite d'Hashimoto :

- Trois d'entre eux avaient un caryotype normal.
- Deux hommes avaient un chromosome supplémentaire du Groupe G dans certaines métaphases ; par ailleurs, leurs deux chromosomes 21 étaient de taille inégale.
- Chez deux femmes, il y avait un chromosome X supplémentaire dans 25% des métaphases pour l'une et 40% pour l'autre.

Les trois autres femmes présentaient des anomalies de taille de certains chromosomes.

L'interprétation de ces anomalies est impossible, car elles ne sont absolument pas homogènes. Beierwaltes a constaté des anomalies du même genre sur des cellules thyroïdiennes au cours d'affections touchant cette glande ; comme les chromosomes de cellules sanguines étaient normaux, il a conclu que ces aspects étaient la conséquence et non la cause de la dégénérescence de l'épithélium glandulaire. On ne peut donc pas tirer de conclusions de ces observations contradictoires.

Plus intéressants dans l'état actuel de nos connaissances sont les nombreux cas cités dans la littérature de prédispositions familiales à la thyroïdite d'Hashimoto.

Heimann cite 59 cas de thyroïdite, sur lesquels 19 avaient des antécédents familiaux de goitre ; 18 d'entre eux avaient même plusieurs goitreux dans leur famille.

Hall, Saxena et Owen ont cherché des anticorps anti-thyroïdiens chez 35 parents de 19 malades atteints de thyroïdite d'Hashimoto (les trois autres parents n'avaient pas été retrouvés).

- Ces anticorps étaient présents chez un des deux parents au moins dans 17 cas sur 19.
- 20 parents au total avaient des anticorps sériques, soit antithyroglobuline, soit antimicrosomiaux.
- 13 des 35 parents avaient en outre une maladie thyroïdienne clinique.
- Pour deux malades seulement, chacun des deux parents était indemne et n'avait pas d'anticorps.
- Les auteurs n'ont trouvé d'anticorps antithyroïdiens que chez 5 des 35 témoins et à des taux beaucoup plus faibles en général que chez les parents des malades.

Enfin, la thyroïdite d'Hashimoto survenant chez des jumeaux monozygotiques est un excellent argument en faveur de l'origine génétique. Irvine, Mac Grégor, Stuart et Hall décrivent les cas de deux paires de jumelles uniovulaires, toutes quatre étant atteintes de thyroïdite d'Hashimoto avec vérifications sérologiques et histologiques. Ces quatre observations sont d'autant plus démonstratives que ces jumelles ne vivaient pas ensemble, ce qui diminue beaucoup les probabilités de contagion entre elles.

Foley et ses collaborateurs publient un autre cas de deux jumelles uniovulaires âgées de onze ans et huit mois, lorsqu'on leur a découvert un myxœdème sans goitre. Il y avait dans leur famille de nombreux antécédents d'affections thyroïdiennes ; elles étaient toutes deux porteuses d'anticorps antithyroïdiens, et leurs biopsies ont montré un aspect identique de thyroïdite d'Hashimoto de type fibreux.

Hoffmann rapporte le cas d'une famille dont la mère deux filles jumelles vraies et leur soeur ont été opérées à quelques années d'intervalle d'un goitre homogène ou nodulaire. Dans les quatre cas, l'histologie a montré un aspect caractéristique de thyroïdite chronique d'Hashimoto.

On trouve ainsi cités dans la littérature les cas de six paires de jumeaux uniovulaires, dont chaque membre est atteint au cours de son existence de cette maladie, assez rare, même actuellement, où on la recherche plus systématiquement, qu'est la thyroïdite d'Hashimoto. Cela ne peut être du au hasard et semble bien être le meilleur argument que l'on puisse apporter en faveur de l'origine génétique de cette maladie.

Il serait intéressant de savoir s'il existe des cas où la thyroïdite ne touche qu'un des deux jumeaux monozygotiques ; ce serait un argument à opposer à l'hypothèse d'un facteur génétique exclusif responsable de la maladie. De même pour les jumeaux dizygotiques, si lorsque l'un est atteint, l'autre l'était aussi dans la grande majorité des cas, alors il faudrait évoquer une maladie acquise durant la vie intra-utérine. Mais on ne trouve pas de telles observations dans la littérature.

Ces constatations, et surtout les études statistiques relatives à la fréquence des anticorps antithyroïdiens sériques chez les membres d'une même famille, dont un des parents, ou plusieurs, sont atteints de thyroïdite d'Hashimoto patente, ont fait dire à plusieurs auteurs, en particulier Hall et Stanbury, qu'il y avait probablement à l'origine de la thy-

roïdite d'Hashimoto, un gène unique, transmettant la tare sur le mode dominant, avec une pénétrance faible chez l'homme, forte mais incomplète chez la femme.

Le frère et la soeur dont nous avons relaté les observations n'habitaient pas ensemble ; ils ont été atteints à quelques années d'intervalle d'une thyroïdite d'Hashimoto associée à une affection hépatique non spécifique assez semblable chez l'un et l'autre.

Là encore, seul un facteur génétique semble susceptible d'expliquer la survenue à distance d'une même maladie chez les membres d'une même fratrie.

L'importance d'un facteur génétique dans la pathogénie de la thyroïdite d'Hashimoto est donc très probable ; des auteurs, comme nous l'avons vu, ont même cru pouvoir préciser le mode de transmission d'après les résultats de nombreuses études statistiques, portant sur des familles atteintes par cette maladie.

Cependant, il reste à déterminer les relations entre ce facteur héréditaire, les troubles auto-immuns observés au cours de la maladie et la destruction progressive et totale de l'épithélium glandulaire de la thyroïde.

CONCLUSION

Melle Mar... a présenté une thyroïdite d'Hashimoto avec des autoanticorps antithyroïdiens, ayant évolué rapidement vers l'hypothyroïdie. Simultanément, elle a développé une affection hépatique de type viral, la biopsie du foie montrant une évolution franche vers la sclérose.

Son état a nécessité l'institution d'une corticothérapie pendant 5 ans et d'un traitement substitutif par des extraits thyroïdiens. Un arrêt momentané de la corticothérapie amena une rechute ictérique, qui régressa avec la reprise du traitement.

Quelques années plus tard, son frère a présenté les mêmes symptômes thyroïdiens et hépatiques mais l'atteinte hépatique fût cependant plus atténuée, ne nécessitant pas de corticothérapie.

Comme nous l'avons vu, on retrouve très fréquemment des autoanticorps antithyroïdiens au cours de la maladie d'Hashimoto. Chez nos deux sujets, nous avons mis en évidence des anticorps antithyroglobuline, mais aussi, chez l'un, des anticorps anti-nucléaires, par immunofluorescence sur coupe de foie.

L'association d'une autre maladie avec autoimmunisation à la thyroïdite d'Hashimoto est fréquemment citée dans la littérature ; mais, lorsque cette maladie est une hépatite

évoluant sur un mode chronique, celà est beaucoup plus exceptionnel. Notre cas constitue le 5e publié.

Ces auto-immunisations simultanées vis-à-vis de plusieurs organes évoquent un trouble du système immuno-compétent lui-même. Mais il est impossible de préciser le rôle pathogénique de ce trouble dans la thyroïdite d'Hashimoto.

Le rôle d'un facteur génétique semble d'ailleurs prépondérant pour ces deux malades d'une même fratrie atteints d'affections très semblables. D'ailleurs, dans la littérature, de très nombreux cas de thyroïdite d'Hashimoto avec des antécédents familiaux cliniques et des anticorps antithyroïdiens présents chez les parents, mais aussi plusieurs cas de jumeaux monozygotiques atteints de cette maladie, ont confirmé l'importance du facteur génétique à l'origine de la thyroïdite d'Hashimoto.

BIBLIOGRAPHIE

=====

W.H. BEIERWALTES et A.A. AL SAADI Chromosomes abnormalities in human thyroïd disease .

J. Clin. Endocr. 1966 T. 26 p. 729 à 34

R.K. COLE, J.A. KITE Jr, E. WITEBSKY Hereditary autoimmune thyroïditis in the fowl.

Science JUIN 1966 T. 160 p. 1.357 à 8

J. DECOURT et P. MAUVAIS-JARVIS Thyroïdite chronique d'Hashimoto
Rev. Prat. 1965 T. 15 p. 2053 à 63

D. DONIACH, I.M. ROITT et R.V. HUDSON Thyroiditis of autoimmunity associated with liver disease

Rev. Medicochir. Mal. Foie 1959 T. 34 p. 287 à 99.

D. DONIACH, I.M. ROITT et R.V. HUDSON Human autoimmune thyroïditis

Brit. Med. J.

Février 1960 N° 5170 p. 365 à 73

D. DONIACH, I.M. ROITT et K.B. TAYLOR Autoimmunity in pernicious anémia and thyroïditis : A family study

Ann. N.Y. Acad. Sci. Juin 1965 T. 124 p. 605 à 25

K. FELLINGER, R. HOFFER, G. RATHENBUCHNER, H. SCHATZ et SCHABER Chromosomal investigation in Hashimoto's disease

Current topics in thyroïd research 1965

T.P. FOLEY Jr, W.K. SCHUBERT, R.T. MARNELL et Mc ADAMS
Chronic lymphocytic thyroïditis and juvenile mixoedema in
uniovular twins

J. Pediat. (Cincinnati) Février 1968 T. 72 p. 201 à 7

R.B. GOUDIE , J.R. ANDERSON, K.G. GRAY, D.H. CLARK I.P.C. MURRAY
G.P. Mc NICOL Precipin test in thyroïd disease

Lancet Novembre 1957 T. 273 p. 976 à 9

R. HALL, K.M. SAXENA et S.G. OWEN Study of the parents of
patients with hashimoto thyroïditis

Lancet 1962 2p. 1991 à 2

R. HALL et J.B. STANBURY Familial studies of autoimmune
thyroïditis Clin. Exp. Immun.

décembre 1967 2 suppl. p. 719 à 25

P. HEIMANN Familial incidence of thyroïd disease and anam-
nestic incidence of pubertal struma in 449 consecutive struma
patients

Acta Med. Scand. Janvier 1966 T 179 p. 113 à 9

E. HOFFMANN Hashimoto thyroïditis (struma lymphomatosa):
case report of a mother and three daughters, two of whom are
monovular twins

Arch. Surg. (Chicago) Juin 1966 T. 92 p. 865 à 7

W.J. IRVINE, A.G. Mac GREGOR, A.E. STUART et G.H. HALL
Hashimoto's disease in uniovular twins
Lancet Octobre 1961 T. 2 p. 850 à 3

H.P. KLOTZ, H. CHIMENES et C. SORS Histoire naturelle de
la maladie d'Hashimoto.
Sem. Hop. Paris Novembre 1961 T. 37 p. 3175 à 99

J. LIMBOSH Fibrous thyroïditis with concomitant hepatic and
renal alterations. Demonstration of antithyroïd antibodies in
the serum
Ann. Endocr. (Par.) Juillet-Août 1959 T.20 p. 500 à 5

R.W. LUXTON et R.T. COOKE Value of serum flocculation reactions
Lancet Juillet 1956 T. 271 p. 105 à 9

B. Mc. CONKEY et P. CALLAGAN Thyroïditis and cirrhosis of
liver
Lancet Avril 1960 T. 1 p. 939 à 41

L.M. MULHERN, A.T. MASI, L.E. SCHULMAN Hashimoto's disease :
a search for associated disorders in 170 clinically detected
cases
Lancet septembre 1966 T. 2 p. 508 à 11

M. SOBORG et P. HALBERG Cellular hypersensitivity in
Hashimoto's thyroïditis. Specific action of thyroïd extract
upon the migration of leucocytes in vitro.
Acta. Med. Scand. Janvier-février 1968 T. 189 p. 101 à 5

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE
PR J.FREZAL

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ
H. JÉROME

Vu le Permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

